

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 494 112

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 24568

(54) Nouvelle forme galénique du fénofibrate, son procédé d'obtention, son application comme médicament.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 9/28, 31/215.

(22) Date de dépôt..... 19 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 21-5-1982.

(71) Déposant : LARUELLE Claude, résidant en France.

(72) Invention de : Claude Laruelle.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : SARL Capri,
28 bis av. Mozart, 75016 Paris.

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique du FENOFIBRATE (DCI) et/ou ses dérivés, son procédé d'obtention et les médicaments comprenant cette forme.

5 On sait que le FENOFIBRATE est utilisé pour le traitement des hyperlipidémies, hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte. Ainsi, on peut observer chez l'homme soumis à un traitement par le FENOFIBRATE, à raison de 300 à 400 mg par jour, une réduction de la cholestérolémie de 20 à 25 % et une réduction de la triglycéridémie de 40 à
10 50 %.

Cette action significative se manifeste dès le premier mois de traitement et persiste après 30 mois de traitement.

En raison de leur fréquence (4 à 5 % de la population française) et de leur rôle dans la genèse de l'artériosclérose, les hyperlipidémies
15 tribuent à l'augmentation du risque statistique d'accident vasculaire, en particulier coronarien.

D'une manière générale, le traitement des hyperlipidémies par le FENOFIBRATE constitue un traitement symptomatique à long terme non dénué de risques.

20 En particulier, on a pu relever des cas d'atteinte hépatique, de troubles digestifs et intestinaux.

En outre, le risque de lithiase biliaire induit par la prise de FENOFIBRATE n'est pas à exclure.

Usuellement le FENOFIBRATE est présenté sous forme de gélules dosées
25 à 100 mg de principe actif : la posologie journalière moyenne est de 300 à 400 mg, parfois 600 mg.

La présente invention a pour objet une nouvelle forme galénique à libération programmée retardée de FENOFIBRATE et/ou ses dérivés et est remarquable en ce qu'elle est constituée par des microgranules comprenant
30 une âme neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte comprenant au moins deux composants du type appartenant à la classe constituée par le saccharose, l'amidon, le talc, la silice desséchante, le lactose et l'acide stéarique, ce grain neutre est muni d'une première couche comprenant le FENOFIBRATE et/ou ses dérivés puis d'une seconde couche extérieure consti-
35 tuée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère naturel et/ou synthétique appartenant à la classe constituée par la gomme laque, la gomme arabique, la gélatine, l'éthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose, le triacétate de cellulose, le polyoxyéthylèneglycol, les méthacrylates, le copolymère styrène - acrylonitrile et le polyvinyl pyrrolidone en
40 enveloppes successives.

En particulier, l'enveloppe microporeuse peut être formée de gomme laque selon une proportion en poids variant entre 2 et 10 % et l'excipient inerte peut être un mélange comprenant de 40 à 80 % en poids de saccharose 5 et de 10 à 40 % en poids d'amidon.

Selon une forme de réalisation de l'invention, la première couche peut comprendre de 1 à 20 % en poids de FENOFIBRATE et/ou ses dérivés, de 0,01 % à 0,5 % en poids d'acide stéarique, de 5 à 15 % en poids de talc et de 2 à 10 % en poids de silice desséchante. En outre, l'âme neutre peut comprendre 10 des adsorbats de FENOFIBRATE et/ou ses dérivés.

L'invention a également pour objet un procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique remarquable en ce qu'on prépare au préalable des microgranules neutres tamisés et séchés, qu'on projette sur ces microgranules une solution dans l'alcool absolu de FENOFIBRATE et/ou ses dérivés, qu'on 15 enrobe ensuite lesdits microgranules pour réaliser la première couche en un ou plusieurs enrobages, puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par enrobage à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.

De plus, la présente invention a pour objet des médicaments comprenant la nouvelle forme d'administration du FENOFIBRATE et/ou ses dérivés, sous 20 forme de microgranules actifs mélangés à des microgranules neutres non enrobés afin d'obtenir une concentration prédéterminée en FENOFIBRATE et/ou ses dérivés, cet ensemble de microgranules étant présenté sous forme de gélules, de comprimés, de suppositoires, de sirop, de granulés ou de poudre.

L'ensemble des caractéristiques et avantages de l'invention seront 25 mieux compris par l'homme de l'art en se référant à la description qui va suivre de modes de réalisation particuliers pris à titre d'exemples non limitatifs de la nouvelle forme galénique, de son procédé et de ses applications thérapeutiques, en particulier en relation avec les contrôles pharmacologiques et cliniques effectués en utilisant la nouvelle forme galénique. 30 que.

EXEMPLE DE PREPARATION DE LA NOUVELLE FORME GALENIQUE

On indique ci-après un exemple de fabrication correspondant à 100 000 gélules dosées à 250 mg.

1) Formule de fabrication

| | | | |
|----|---|------|----|
| 35 | .FENOFIBRATE | 25 | kg |
| | .Saccharose, amidon, gomme laque, talc, silice desséchante, acide stéarique, polyvidone, polymère méthacrylique | 27,5 | kg |
| | .Alcool éthylique absolu | q s | |
| 40 | On granule de l'amidon de maïs et du saccharose puis on tamise et on | | |

turbine longuement les grains de façon à les rendre parfaitement sphériques. On tamise à nouveau et on sèche parfaitement.

Dans un mélangeur en acier inoxydable, on projette sur les âmes neu-
5 tres ainsi obtenues, une solution alcoolique de FENOFIBRATE.

On réalise ensuite la première couche en incorporant à ces microgra-
nules les autres excipients à l'exception de la gomme laque puis on recom-
mence la pulvérisation de FENOFIBRATE, cet enrobage étant recommencé plu-
sieurs fois avec tamisage et séchage si nécessaire entre chaque couche.

10 Lorsque la première couche contenant le principe actif est terminée
on réalise la couche extérieure microporeuse, en projetant sur les granules
la gomme laque en solution dans l'alcool éthylique absolu.

On sèche ensuite soigneusement en éliminant l'alcool éthylique restant,
on tamise à nouveau et on contrôle comme ci-après le titre des microgranules
15 obtenus avant de mettre en gélules, après avoir ajusté éventuellement le
titrage par addition et homogénéisé avec des microgranules neutres pour ar-
river au titrage désiré.

MESURE DE LA LIBERATION DU FENOFIBRATE

La caractéristique des pores de l'enveloppe extérieure est choisie de
20 façon à assurer une libération retardée de FENOFIBRATE théorique :

1ère heure : libération égale à 40 %

4ème heure : libération égale à 80 %

8ème heure : libération égale à 100 %

Pour contrôler cette caractéristique, on utilise un appareil à délite-
25 ment dans lequel on met en contact une quantité de microgranules correspon-
dant à environ 250 mg de principe actif avec des liquides artificiels, l'ap-
pareil permettant de maintenir une agitation constante et une température
constante de $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Les liquides artificiels sont des solutions tam-
ponnées à pH successifs utilisées selon le schéma ci-dessous :

| 30 PERIODE | SOLUTIONS | TEMPS DE LIBERATION | pH | POURCENTAGE DE PRINCIPE ACTIF |
|------------|--------------------------|-------------------------|-----|----------------------------------|
| 1 | 25 ml liquide gastrique | 1 heure (1e heure) | 1,5 | 40 % |
| 2 | 25 ml liquide intestinal | 1 heure (2e heure) | 4,5 | > 40 % |
| 3 | 25 ml liquide intestinal | 2 heures (3 & 4e heure) | 6,9 | 80 % |
| 35 4 | 25 ml liquide intestinal | 2 heures (5 & 6e heure) | 6,9 | > 80 % |
| 5 | 25 ml liquide intestinal | 2 heures (7 & 8e heure) | 7,2 | 100 % |

MESURE DE BIODISPONIBILITE DE LA NOUVELLE PRESENTATION

Afin de préciser l'intérêt pratique de la nouvelle présentation galé-
nique, il est indispensable de vérifier que la mise à disposition du FENO-
40 FIBRATE par la nouvelle présentation conduit à un taux plasmatique d'acide

fénofibrique chez l'homme ayant une signification thérapeutique.

Dans le cadre de la présente invention il était donc nécessaire de vérifier la bioéquivalence de la forme connue et de la nouvelle présentation et d'effectuer une étude pharmacocinétique.

La technique de dosage selon Desager (Journal of chromatography (1978) p. 160-64) du métabolite principal l'acide fénofibrique utilise la chromatographie liquide à haute pression : l'étalon interne étant l'acide clofibrique, métabolite principal du clofibrate (DCI).

10 Selon Desager (Int. J. Clin. Pharmacology (1978) p. 570-74) un traitement au long cours par le FENOFIBRATE à raison de 300 à 600 mg par jour en 3 à 6 prises conduit à une concentration à l'équilibre du métabolite actif voisine de 10 microgrammes par litre de plasma.

Toutefois il est établi que l'activité thérapeutique du FENOFIBRATE 15 est obtenue lorsque la concentration à l'équilibre se situe dans l'intervalle 5 à 15 microgrammes par litre de plasma.

Ce résultat à l'équilibre est également obtenu par la forme galénique nouvelle du FENOFIBRATE présenté en microgranules lorsque la concentration est de 200 mg, préférentiellement 250 mg ou même 300 mg de principe actif.

20 La nouvelle forme galénique permet donc d'obtenir un effet identique avec une seule prise quotidienne et une diminution notable de la quantité de principe actif ingérée.

Par conséquent, on peut affirmer que la nouvelle forme galénique conduit à un nouveau médicament remarquable d'un maniement plus aisé et dont 25 les effets secondaires liés à son utilisation sont diminués.

Bien entendu, l'homme de l'art pourra trouver d'autres avantages et variantes de l'invention, en particulier en ce qui concerne le procédé d'obtention des microgranules ou les modifications de dosage, sans pour cela sortir du cadre et de la portée de la présente invention.

REVENDECATIONS

1. Nouvelle forme galénique du FENOFIBRATE et/ou ses dérivés caracté-
risée en ce qu'elle est constituée par des microgranules comprenant une
5 âme neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte comprenant au moins
deux composants du type appartenant à la classe constituée par le saccha-
rose, l'amidon, le talc, la silice desséchante, le lactose et l'acide stéa-
rique, ce grain neutre étant muni d'une première couche comprenant le FENO-
FIBRATE et/ou ses dérivés, puis d'une seconde couche extérieure constituée
10 par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère naturel et/
ou synthétique appartenant à la classe constituée par la gomme laque, la
gomme arabique, la gélatine, l'éthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose
le triacétate de cellulose, le poly^{oxy}éthylèneglycol, les méthacrylates, le
copolymère styrène-acrylonitrile et la polivinylpyrrolidone.
- 15 2. Nouvelle forme galénique du FENOFIBRATE et/ou ses dérivés selon la
revendication 1 caractérisée en ce que l'enveloppe microporeuse est formée
de gomme laque selon une proportion en poids comprise entre 2 et 10 %.
3. Nouvelle forme galénique du FENOFIBRATE et/ou ses dérivés selon les
revendications 1 et 2 caractérisée en ce que l'excipient inerte de l'âme
20 neutre est un mélange comprenant de 40 à 80 % en poids de saccharose et de
10 à 40 % en poids d'amidon.
4. Nouvelle forme selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ca-
ractérisée en ce que la première couche comprend de 1 à 20 % en poids de
FENOFIBRATE et/ou ses dérivés, de 0,01 % à 0,5 % en poids d'acide stéarique,
25 de 5 % à 15 % en poids de talc et de 2 à 10 % en poids de silice desséchan-
te.
5. Nouvelle forme selon l'une quelconque des revendication 1 à 4 ca-
ractérisée en ce que l'âme neutre comprend des adsorbats de FENOFIBRATE et/
ou ses dérivés.
- 30 6. Procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique selon l'une quel-
conque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'on prépare des micro-
granules neutres tamisés et séchés, qu'on projette sur ces microgranules
une solution dans l'alcool absolu de FENOFIBRATE et/ou ses dérivés, qu'on
enrobe ensuite lesdits microgranules par ladite première couche en une ou
35 plusieurs fois puisqu'on forme l'enveloppe microporeuse par enrobage à l'aide
dudit polymère en solution dans un solvant.
7. Médicaments caractérisés en ce qu'ils comprennent la nouvelle forme
galénique d'administration du FENOFIBRATE et/ou ses dérivés sous forme de
microgranules conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 5 en ce
40 que lesdits microgranules sont mélangés avec des microgranules neutres non

enrobés afin d'obtenir une concentration prédéterminée en FENOFIBRATE et/ou ses dérivés.

8. Médicaments selon la revendication 7 caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de gélules contenant 200 à 300 mg de FENOFIBRATE.

9. Médicaments selon la revendication 7 caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de comprimés, de suppositoires, de sirop, de granulés, ou de poudre.